



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

(4)

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M/44209-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/014241	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14.12.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15.12.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C45/74		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 2 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 17.10.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.12.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Romano-Götsch, R Tel. +49 89 2399-8874 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014241

APZ/REGISTRATION 30 MAY 2016

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-12 eingegangen am 17.10.2005 mit Telefax

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014241

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-12 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-12 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-12 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: EP-A-0 352 675 (BASF AKTIENGESSELLSCHAFT)(1990-01-31)

D2: DATABASE XFIRE BEILSTEIN;(1988-06-27), Beilstein Reaction nr 2044673 & Schorigin, et al.Chem. Ber., 66, (1933), 389-393

D3: Courtot P.et al.,J.Chem.Res.Miniprint, 10, (1981),3516-3528

D4: Climent et al., Adv. Synth. Catal., (2002),344 (10),1090-1096

UNABHÄNGIGER ANSPRUCH 1

Neuheit

Der Anmelder hat den Gegenstand des Anspruchs 1 insoweit beschränkt, als das 2-Arylacetaldehyd I und die nicht-enolisierbare Aldehydverbindung II in einem molaren Verhältnis von I:II in Bereich von 1:1.05 bis 1:5 in dem Verfahren einsetzt.

Daraus folgt, daß die vorliegende Anmeldung jetzt die Erfordernisse des Art.33(2) PCT erfüllt.

D1 offenbart die Herstellung von E-2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-Trifluoromethylphenyl)-Propenal ausgehend aus 2-Trifluorobenzaldehyd und Fluorophenylacetaldehyd (Beispiel A, S.6). Laut D1, werden zu einer Lösung von 85,5 g (0.5 mol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd in 300 ml Methanol 8,4 g Natriumhydroxid (0.21mol) in 40 ml Wasser gegeben ($V_{\text{MeOH}}:V_{\text{Wasser}}=7,5:1$). Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und 69 g (0.5 mol) 4-Fluorphenylacetaldehyd zugetropft. Das molare Verhältnis von 2-Fluorophenylacetaldehyd zu Trifluorobenzaldehyd berechnet sich zu 1:1.

D2 offenbart die Herstellung von E-2,3-diphenyl-acrylaldehyde ausgehend aus Benzaldehyd und Phenylacetaldehyd in Wasser/Ethanol in Gegenwart von NaOH (S.391-392). Laut D2 vermischt man 21g Benzaldehyd (0,2 mol) und 24g Phenylacetaldehyd (0,2 mol), 120 ml Alkohol, 60 ccm Wasser und 2g NaOH (0,05 mol). Am Ende des Verfahrens werden 3g E-2,3-diphenyl-acrylaldehyde (0,01 mol) mit einer Ausbeute von 5% erhalten. Das molare Verhältnis von Phenylacetaldehyd zu Benzaldehyd berechnet sich zu 1:1.

D3 offenbart die Herstellung von E-Phenyl-2-p-tolyl-3-propen-2-al ausgehend aus Phenylacetaldehyde und p-Tolualdehyde in Gegenwart von MeONa in Methanol als Lösungsmittel, d.h. in einem reinen organischen Lösungsmittel.

D4 beschreibt die Kondensation von Benzaldehyd und Heptanal in Gegenwart von

Katalysatoren mit bifunktionellen basischen und säuerlichen Eigenschaften.
Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit neu gegenüber D1-D4.

Erfinderische Tätigkeit

Der Anmelder hat sich die Aufgabe gestellt (siehe S. 2 der Beschreibung), ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-cis-disubstituierten 2-Arylpropenalen mit hoher Ausbeute und gleichzeitiger hoher Stereoselektivität bereitzustellen.

Die Aufgabe wird in der Anmeldung dadurch gelöst, daß man die Umsetzung des Arylpropenals mit dem nicht-enolisierbaren Aldehyd in einem Lösungsmittelgemisch durchführt, welches wenigstens ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel und Wasser umfaßt und außerdem den nicht-enolisierbaren Aldehyd in Überschuß, bezogen auf den 2-Arylacetaldehyd I und damit bezogen auf der Stöchiometrie der Reaktion, einsetzt.

Weder D1 noch D2 geben dem Fachmann Hinweise über wie man die Ausbeute sowie die Selektivität verbessern kann.

Durch die Verwendung des beanspruchtes Lösungsmittelgemischs und durch den Überschuss an nicht-enolisierbares Aldehydverbindung II werden hohe Ausbeuten sowie eine hohe Stereoselektivität bezüglich der cis-Verbindung (besser als 20:1) erreicht (siehe sämtliche Beispiele).

Durch Vergleichsbeispiele 14 (S.13) hat die Anmelderin weiterhin gezeigt, dass eine derartige Stereoselektivität nicht erhalten wird in einem reinen organischen Lösungsmittel (wie z.B in D3) und unter Einsatz eines Überschusses an nicht-enolisierbarem Aldehyd. Da D4 nicht die Herstellung von 2,3-cis-substituierten-Aryl-propenalen betrifft, enthält D4 kein Hinweis auf wie man vermeiden kann dass die bei der Herstellung von 2,3-cis-substituierten-Aryl-propenalen auftretenden Nebenprodukte auftreten.

Daher beruht die in Anspruch 1 vorgeschlagene Lösung auf eine erfinderische Tätigkeit gegenüber D1-D4 (Art. 33(3) EPÜ).

ABHÄNGIGE ANSPRÜCHE 2-12

Die Ansprüche 2-12 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.

IP20 Reg'd PCT/PTO 30 MAY 2006

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2,3-*cis*-substituierten 2-Arylpropenalen durch Kondensation eines 2-Arylacetaldehyds I mit einer nicht-enolisierbaren Aldehydverbindung II in Gegenwart einer Base, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch durchführt, das wenigstens ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel und Wasser in einem Volumenverhältnis $V_{\text{Lösungsmittel}} : V_{\text{Wasser}}$ von 10:1 bis 0,5:1 umfasst, wobei man den 2-Arylacetaldehyd I und die nicht-enolisierbare Aldehydverbindung II in einem molaren Verhältnis von I:II im Bereich von 1:1,05 bis 1:5 einsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel unter C₁-C₄-Alkanolen oder/und Mono(C₁-C₄-alkyl)glykolen ausgewählt ist.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base Alkali- oder/und Erdalkalimetallhydroxide verwendet.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man die Base in einer Menge von 0,5 bis 30 mol-%, bezogen auf die nicht-enolisierbare Aldehydverbindung II, verwendet.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines aciden Kokatalysators durchführt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man den aciden Kokatalysator in einer Menge von 5 bis 80 mol-%, bezogen auf die Base, verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der acide Kokatalysator unter NH-aciden Verbindungen mit einem pK_s-Wert in Dimethylsulfoxid im Bereich von 10 bis 25, Borsäure, Phosphorsäure, Carbonsäuren, Phenolen und Oximen ausgewählt ist.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man den 2-Arylacetaldehyd I zu einer Lösung oder Suspension der nicht-enolisierbaren Aldehydverbindung II zugibt.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man den 2-Arylacetaldehyd I und die nicht-enolisierbare Aldehydverbindung II in einem molaren Verhältnis von I:II im Bereich von 1:1,1 bis 1:3 einsetzt und, gegebenenfalls, überschüssige nicht-enolisierbare Aldehydverbindung II vollständig oder teilweise zurückgewinnt.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man als 2-Arylacetaldehyd I Phenylacetaldehyd, der gegebenenfalls am Phe-

nylring einen oder mehrere unter Fluor, Chlor, Brom oder Iod ausgewählte Substituenten aufweist, einsetzt.

- 5 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man als nicht-enolisierbare Aldehydverbindung II Benzaldehyd, der gegebenenfalls am Phenylring einen oder mehrere unter

- 10 - C_1-C_{10} -Alkyl, das gegebenenfalls einen oder mehrere von Alkyl verschiedene Substituenten, die unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, C_1-C_{10} -Alkoxy oder C_3-C_{10} -Cycloalkyl ausgewählt sein können, aufweist;
- C_1-C_{10} -Alkoxy, das gegebenenfalls einen oder mehrere von Alkyl verschiedene Substituenten, die unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, C_1-C_{10} -Alkoxy oder C_3-C_{10} -Cycloalkyl ausgewählt sein können, aufweist;
- 15 - C_3-C_{10} -Cycloalkyl, das gegebenenfalls einen oder mehrere von Alkyl verschiedene Substituenten, die unter Fluor, Chlor, Brom, Iod oder C_1-C_{10} -Alkoxy ausgewählt sein können, aufweist;
- Phenoxy, das gegebenenfalls durch 1,2,3,4 oder 5 unter C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Iod ausgewählte Gruppen substituiert ist;
- Halogen, das unter Fluor, Chlor, Brom oder Iod ausgewählt ist;
- 20 - C_1-C_{10} -Acylamino; und
- einer Nitrogruppe

ausgewählte Substituenten aufweist, verwendet.

- 25 12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man als 2-Arylacetaldehyd I 4-Fluorphenylacetaldehyd und als nicht-enolisierbare Aldehydverbindung II 2-Chlorbenzaldehyd einsetzt.

We claim:

1. A process for preparing 2,3-*cis*-substituted 2-arylpropenals by condensing a 2-arylacetaldehyde I with a nonenolizable aldehyde compound II in the presence of a base, which comprises carrying out the reaction in a solvent mixture which includes at least one water-miscible organic solvent and water in a $V_{\text{solvent}}:V_{\text{water}}$ volume ratio of from 10:1 to 0.5:1 and wherein the 2-arylacetaldehyde I and the nonenolizable aldehyde compound II are used in a molar I:II ratio in the range from 1:1.05 to 1:5.
2. The process as claimed in claim 1, wherein the organic solvent is selected from C_1 - C_4 -alkanols or/and mono(C_1 - C_4 -alkyl) glycols.
3. The process as claimed in either of the preceding claims, wherein the base used is alkali metal or/and alkaline earth metal hydroxides.
4. The process as claimed in any of the preceding claims, wherein the base is used in an amount of from 0.5 to 30 mol%, based on the nonenolizable aldehyde compound II.
5. The process as claimed in any of the preceding claims, wherein the reaction is carried out in the presence of an acidic cocatalyst.
6. The process as claimed in claim 5, wherein the cocatalyst is used in an amount from 5 to 80 mol-%, based on the base.
7. The process as claimed in claim 5 or 6, wherein the acidic cocatalyst is selected from NH-acidic compounds having a pK_a value in dimethyl sulfoxide in the range from 10 to 25, boric acid, phosphoric acid, carboxylic acids, phenols and oximes.
8. The process as claimed in any of the preceding claims, wherein the 2-arylacetaldehyde I is added to a solution or suspension of the nonenolizable aldehyde compound II.
9. The process as claimed in any of the preceding claims, wherein the 2-arylacetaldehyde I and the nonenolizable aldehyde compound II are used in a molar I:II ratio in the range from 1:1.1 to 1:3 and, optionally, excess nonenolizable aldehyde compound II is fully or partly recovered.
10. The process as claimed in any of the preceding claims, wherein the 2-arylacetaldehyde I used is phenylacetaldehyde which optionally has one or more substituents selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine on the phenyl ring.

M/44209 IPRP

AMENDED SHEET

11. The process as claimed in any of the preceding claims, wherein the nonenolizable aldehyde compound II is benzaldehyde which optionally has one or more substituents on the phenyl ring which are selected from
- 5
- C₁-C₁₀-alkyl which optionally has one or more substituents other than alkyl which may be selected from fluorine, chlorine, bromine, iodine, C₁-C₁₀-alkoxy or C₃-C₁₀-cycloalkyl;
 - 10 - C₁-C₁₀-alkoxy which optionally has one or more substituents other than alkyl which may be selected from fluorine, chlorine, bromine, iodine, C₁-C₁₀-alkoxy and C₃-C₁₀-cycloalkyl;
 - C₃-C₁₀-cycloalkyl which optionally has one or more substituents other than alkyl which may be selected from fluorine, chlorine, bromine, iodine and C₁-C₁₀-alkoxy;
 - 15 - phenoxy which is optionally substituted by 1,2,3,4 or 5 groups selected from C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine and iodine;
 - halogen which is selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine;
 - C₁-C₁₀-acylamino; and
 - 20 - a nitro group.
12. A process as claimed in any of the preceding claims, wherein the 2-arylacetaldehyde I used is 4-fluorophenylacetaldehyde and the nonenolizable aldehyde compound II used is 2-chlorobenzaldehyde.